

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES
MÉDICAS



ABORDAJE DE LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS POR CONGELACIÓN DE
POTENCIALES DONADORES Y SU IMPORTANCIA EN LA
VALORACIÓN PRETRASPLANTE.

**Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas
para optar para el grado y título de Especialista en Anatomía
Patológica.**

JOSÉ CARLOS JIMÉNEZ JIMÉNEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
SAN JOSÉ, COSTA RICA.

2020

Dedicatoria

A mi madre y mis dos hermanos, por su paciencia, por estar siempre cuando los he necesitado y por ser mi mayor respaldo.

A mi novia y su familia, por su apoyo incondicional, por su cariño y por su hospitalidad.

Agradecimientos

A todos mis profesores que, de una u otra manera, sacaron parte de su tiempo para compartir su conocimiento y experiencia, por su paciencia y por transmitir siempre la pasión y el amor hacia la práctica de la anatomía patológica.

A mis compañeros de residencia por su amistad, su ayuda y por todas las experiencias compartidas.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica / Doctorado Académico en Anatomía Patológica."



Dra. Adriana Arias González.
Profesora guía.



Dr. Eduardo Alfaro Alcocer.
Lector.



Dra. Mónica Mohs Alfaro
Representante del Programa de Posgrado de la Especialidad en Anatomía Patológica.



José Carlos Jiménez Jiménez.
Sustentante.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, José Carlos Jiménez Jiménez, con cédula de identidad 206830725, en mi condición de autor del TFG titulado Abordaje de las biopsias hepáticas por congelación de potenciales donadores y su importancia en la valoración pretrasplante.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: José Carlos Jiménez Jiménez

Número de Carné: A93220 Número de cédula: 206830725

Correo Electrónico: josecdi_jj@hotmail.com

Fecha: 11/01/2021 Número de teléfono: 86331807

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Adriana Arias González

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

TABLA DE CONTENIDOS.

Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Hoja de aprobación	IV
Tabla de contenidos	V
Índice de Figuras	VII
Índice de Tablas	VIII
Objetivos	IX
Introducción	1
Marco teórico	3
Aspectos generales de la valoración pretrasplante	3
Indicaciones de la biopsia por congelación	5
Consideraciones generales de la biopsia por congelación	6
Hallazgos histopatológicos	7
Esteatosis	7
Fibrosis	20
Inflamación	20
Necrosis	21
Lesiones neoplásicas	24
Depósito de pigmentos	24
Propuesta de protocolo de reporte de biopsias hepáticas por congelación de potenciales donadores	26

Conclusiones	27
Anexos	29
Bibliografía	30

Índice de Figuras.

Figura 1. Hígado descartado al momento de su obtención	8
Figura 2. Clasificación morfológica de la esteatosis hepática	9
Figura 3. Comparación entre subtipos morfológicos de esteatosis	10
Figura 4. Clasificación cuantitativa de la esteatosis hepática (leve)	12
Figura 5. Clasificación cuantitativa de la esteatosis hepática (moderada y severa)	13
Figura 6. Valoración macroscópica intraoperatoria del injerto	17
Figura 7. Artefacto por solución salina	18
Figura 8. Distribución zonal en la esteatosis leve	18
Figura 9. Artefactos en la biopsia por congelación	19
Figura 10. Fibrosis en la biopsia por congelación	21
Figura 11. Hepatitis crónica	22
Figura 12. Necrosis hepatocelular	23
Figura 13. Depósito de pigmentos	25

Índice de tablas.

Tabla 1. Parámetros que caracterizan a los donadores con criterios extendidos	4
--	---

Objetivo General.

- Describir el abordaje de las biopsias hepáticas por congelación de potenciales donadores y sus implicaciones en la determinación de la viabilidad de los órganos disponibles para trasplante.

Objetivos Específicos.

1. Definir las principales indicaciones para realizar una biopsia por congelación o consulta intraoperatoria del hígado del donante.
2. Enunciar las consideraciones técnicas que deben tomarse en cuenta al tomar, transportar y procesar una biopsia por congelación del hígado de un potencial donante.
3. Determinar los hallazgos histopatológicos que deben valorarse y reportarse en las biopsias hepáticas por congelación de hígados de potenciales donadores, de acuerdo a su importancia en la elegibilidad del donador.
4. Mencionar las limitaciones de la biopsia intraoperatoria del donante en el trasplante hepático.
5. Sugerir un protocolo de reporte de la biopsia hepática por congelación del donador, que incorpore los datos clínicos e histopatológicos científicamente relevantes para la valoración pretrasplante.

Introducción.

En el año 2018, en la Caja Costarricense del Seguro Social se realizaron 25 trasplantes hepáticos con donante cadavérico: 12 en el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 9 en el hospital México y 4 en el hospital Nacional de Niños. Específicamente en el hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, desde que se reinició el programa de trasplante hepático en el año 2009, hasta abril del 2019, se habían realizado 50 trasplantes de hígado, alcanzando sobrevividas a los 5 años de hasta 87%.¹

Con el uso cada vez más extendido del trasplante hepático como terapia definitiva para muchos pacientes con enfermedad hepática terminal, las listas de espera continúan en aumento mientras que la cantidad de órganos disponibles para trasplante sigue siendo escasa. Esta brecha ha llevado a la necesidad de buscar maneras para aumentar la cantidad de hígados disponibles para trasplante, lo cual se ha centrado principalmente en ampliar los criterios de elegibilidad de los donantes, utilizando hígados que previamente eran considerados inadecuados, y que ahora, con la definición de nuevos criterios, podrían ser considerados viables, representando la única esperanza de prolongar la vida en muchos de estos pacientes.²

Este nuevo grupo de donadores se caracterizan por presentar algunos parámetros clínicos, por ejemplo: edad avanzada, donación posterior a muerte cardíaca, hipernatremia, tiempo de isquemia fría prolongado, inestabilidad hemodinámica, uso de vasopresores, entre otros; así como hallazgos histopatológicos en la biopsia por congelación del hígado del donante, como la presencia de esteatosis, fibrosis, necrosis o lesiones focales.³

Dentro de este grupo, el hígado esteatósico del donador, es de los ejemplos más frecuentes, encontrándose hasta en un 25% de los casos.⁴ Además, debido a la epidemia actual de obesidad, y al aumento en la incidencia de hígado graso de causa no alcohólica, se proyecta que este tipo de órgano será, cada vez con más frecuencia, una fuente potencial de órgano trasplantable.³

Aunque se puede recurrir a estudios de imagen, o incluso a la valoración macroscópica del hígado por parte del cirujano cuando está realizando la extracción del mismo, el estándar de oro para la valoración de la esteatosis hepática, sigue siendo el estudio histopatológico, siendo la biopsia por congelación o estudio intraoperatorio el método de elección.⁵

La biopsia por congelación en estas circunstancias, requiere un manejo especial, ya que hay factores preanalíticos como el sitio de donde se tome la muestra, la cantidad de cilindros obtenidos, la manipulación de los mismos, su transporte y preservación; así como otros factores propiamente analíticos, como por ejemplo la identificación del tipo esteatosis si estuviera presente, la cuantificación de la misma, la valoración de otros hallazgos histopatológicos que puedan contraindicar el trasplante y el reconocimiento de los

potenciales artefactos en la valoración histológica, que el patólogo debe conocer, debido a que su criterio puede determinar si el espécimen es o no candidato para trasplante.⁵

La valoración previa del hígado de un donador es de los retos más grandes que enfrentan los equipos de trasplante en los centros hospitalarios, el cual requiere un estudio cuidadoso de múltiples factores tanto del donante, como del paciente receptor. Dentro de estos factores, la decisión de cuál donador requiere una biopsia y el impacto posterior de los hallazgos de la misma, continúan siendo controversiales y en muchos casos dependientes del centro o del mismo cirujano, ya que no existen protocolos o consensos internacionales al respecto.⁶

Marco teórico.

Aspectos generales de la valoración pretrasplante.

El trasplante hepático representa hoy en día la estrategia terapéutica más efectiva para el tratamiento de la enfermedad hepática terminal, algunos carcinomas hepatocelulares y la falla hepática aguda y crónica⁷. A pesar de que su utilización se ha vuelto cada vez más frecuente, la cantidad de pacientes en listas de espera que necesitan un hígado de un donador, continúa superando la oferta de órganos a nivel mundial. En los Estados Unidos, por ejemplo, la cantidad de trasplantes ha aumentado un 31% en la última década, pasando de 6319 trasplantes en el año 2008, a 8250 en el 2018. Sin embargo, el número de pacientes agregados a listas de espera también aumentó en una proporción similar, con 13147 nuevos pacientes en el año 2018.⁸

Comparado con Europa y Estados Unidos, la tasa de donación de órganos en América latina es dramáticamente baja, con tasas de donación de órganos de pacientes fallecidos por millón de habitantes, reportadas en el año 2019, de 1.7 en Bolivia, de 4.1 en México, 4.7 en Costa Rica, siendo las más altas de 19.6 en Argentina y 23.4 en Uruguay.⁹ Además, en el mismo año, solo en Brasil, Chile, México y Colombia se efectuaron trasplantes con un donador vivo en adultos, y a la fecha en que se publicaron estos datos, ningún país de latinoamérica había desarrollado un programa de trasplante con donadores posteriores a muerte cardiaca.⁹

Ante esta evidente necesidad a nivel mundial de aumentar la cantidad de hígados disponibles potencialmente trasplantables, una de las principales estrategias que se ha implementado, desde ya hace algunos años, consiste en flexibilizar los criterios que ya existían para considerar un injerto como adecuado, y por lo tanto el uso de órganos de donadores con mayor riesgo.⁸

En el año 2006, Feng et al.¹⁰ desarrollaron el concepto de Índice de Riesgo del Donador, basándose en datos obtenidos de más de 20 000 trasplantes. En este estudio, se identificaron algunas características de los donadores que se relacionaban con un mayor riesgo de falla del órgano, como por ejemplo edad mayor a 60 años, donadores fallecidos por muerte cardiaca, tiempo de isquemia fría mayor a 8 horas, entre otros.

Considerando las altas tasas de esperanza de vida, y las aún mayores, tasas de enfermedad cardiovascular actuales, los criterios estipulados en el Índice de Riesgo del Donador limitan de forma importante la cantidad de posibles donadores hepáticos, siendo estos insuficientes ante las largas listas de espera. Es por esto que se han ido reconsiderado y revalorado en estudios clínicos, algunos de estos factores, con el objetivo de ampliar la cantidad de hígados considerados como aptos, dando origen al concepto de donador con criterios extendidos.²

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado, define a un injerto de donador con criterios extendidos, como un órgano que presenta características desfavorables asociadas con resultados deficientes después del trasplante, las cuáles se agrupan en dos principales categorías de riesgo: función deficiente del injerto y enfermedades potencialmente transmisibles al receptor.¹¹ Los criterios más frecuentemente mencionados e investigados en la literatura se muestran en la Tabla 1.³ Cuando un donante presenta 2 o menos de estos criterios se considera un donante marginal, y cuando cumple 3 o más es un donante marginal con criterios extendidos.⁵

Tabla 1. Parámetros que caracterizan a los donadores con criterios extendidos. ^{3, 5}
Edad avanzada (Más de 65 años).
Esteatosis macrovesicular (Mayor a 30%).
Donación posterior a muerte cardiaca.
Disfunción orgánica: Estadía en Unidad de Cuidados Intensivos por más de 7 días. Hipernatremia (Más de 165 mmol/L). Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total mayor a 3 mg/dL). Relación AST/ALT elevada. Uso de vasopresores.
Causa de muerte cerebral: Anoxia. Evento cerebrovascular. Tumor cerebral. Trauma craneoencefálico.
Enfermedades infecciosas: HBcAb1. HBsAg1. Hepatitis C. Donadores de alto riesgo infeccioso según la CDC. VIH positivo.
Malignidad extrahepática.
Tiempo de isquemia fría mayor a 12 horas.

Entre los años 2004 y 2010 la tasa de descarte de hígados para donación incrementó de 15% a 21% en Estados Unidos, siendo los hallazgos en la biopsia por congelación del injerto, la razón que con más frecuencia determinó la no idoneidad del órgano para un posible trasplante. Dentro de estos hallazgos histopatológicos, la esteatosis hepática es el más frecuente y el más importante, principalmente en donadores con criterios extendidos.¹²

El índice de riesgo del donador, es el instrumento pronóstico más utilizado en la valoración pretrasplante del donador, sin embargo, presenta varias limitaciones, entre

ellas: no tomar en cuenta el grado de daño del injerto durante su extracción, el daño debido a la preservación en frío y reperusión, así como la presencia de esteatosis. Debido a estas y otras razones, recientemente se han desarrollado nuevos modelos estadísticos, con el objetivo de predecir de una mejor manera la probabilidad de falla de un injerto. Dentro de estos se pueden mencionar el Índice del Hígado del Donador del Reino Unido (*UK Donor Liver Index*) y el Puntaje de Balance del Donador (*BAR score*).¹³ En el primero se incluyó la presencia de esteatosis, valorada subjetivamente por el cirujano, como factor de riesgo adicional en la determinación de la sobrevida a un año¹⁴; mientras que el segundo demostró que la sobrevida a 5 años de pacientes que recibieron injertos con 30% o menos de esteatosis, era similar a la de los hígados no esteatósicos.¹⁵

A pesar de su importancia, la toma de una biopsia del potencial injerto, no se considera parte de la rutina en el proceso de elegibilidad de un potencial donador en la mayoría de centros de trasplante en el mundo. Sin embargo, a medida que la demanda de órganos aumenta y los criterios de elegibilidad se flexibilizan, los patólogos son consultados cada vez con más frecuencia para participar activamente en la valoración de potenciales injertos.¹⁶

Indicaciones de la biopsia por congelación.

No existen protocolos bien establecidos que definan claramente en cuáles casos se debe realizar una biopsia como parte del proceso de valoración de un hígado potencialmente trasplantable. De igual manera, la evidencia científica es escasa acerca de si la biopsia debe ser un estudio por congelación, en el momento de la obtención del órgano, o si se podría realizar de manera percutánea antes de llevar el donador a sala de operaciones.

Las pautas de manejo y toma de decisiones referentes a estos casos son muy variables, inclusive de un centro de trasplante a otro, dentro de un mismo país. Sin embargo, en términos generales, la solicitud de la valoración patológica de este tipo de biopsia es solicitada más frecuentemente a manera de una consulta intraoperatoria o biopsia por congelación, cuyas principales indicaciones están determinadas por: la apariencia macroscópica del hígado valorada por el cirujano, tomando en cuenta algunas características como la textura y el color del órgano, la presencia de una enfermedad preexistente conocida (por ejemplo, Hepatitis C o consumo de alcohol) así como por otros datos que puedan encontrarse en la historia clínica referentes a la situación en la que falleció el paciente.¹⁷ También, en algunos casos, se solicita una biopsia por congelación para aclarar cualquier duda que le pueda surgir al cirujano durante la obtención del injerto, para descartar lesiones que puedan representar eventualmente contraindicaciones para el trasplante y en casos en que se identifique alguna lesión sospechosa de malignidad previamente no descrita.⁵

Aunque múltiples programas de trasplante consideran como mandatorio efectuar una biopsia hepática antes de descartar un potencial órgano¹⁸, un estudio reciente que analizó 5449 receptores de trasplante hepático, encontró que solo en un 33% de los hígados trasplantados se realizó una biopsia por congelación, y que solo un 78% de los injertos descartados tenían una biopsia intraoperatoria.⁶

Consideraciones generales de la biopsia por congelación.

La biopsia por congelación se realiza más frecuentemente durante el tiempo quirúrgico de obtención del injerto, debido a que sus principales indicaciones se deben a hallazgos durante la evaluación directa del órgano por parte del cirujano. Sin embargo, en algunos casos se prefiere realizar la biopsia de manera percutánea antes de llevar el paciente a sala de operaciones. Un estudio reveló que un 80% de las organizaciones de obtención de órganos en Estados Unidos realizan este tipo de biopsias. Sin embargo, el porcentaje de potenciales donadores con muerte cerebral, en quienes se hace una biopsia previo a la obtención del espécimen, es solo de 5 a 10%.¹²

Aunque la bibliografía referente a las ventajas de realizar una biopsia percutánea previa, comparado con hacerla de manera intraoperatoria es escasa, algunos estudios sugieren que, en donadores con criterios extendidos, la biopsia antes de la extracción del injerto, es segura y disminuye la cantidad de hígados que son descartados después de extraerlos, sin disminuir la cantidad de órganos trasplantados.¹²

Una vez que el cirujano ha tomado la decisión de realizar una biopsia por congelación del hígado de un potencial donador, independientemente del momento en que se realice, la comunicación con el patólogo es esencial. El patólogo, como mínimo, tiene que saber cuál es la razón principal por la que se tomó la muestra, ya que esto puede facilitar el estudio e interpretación de los hallazgos.⁵ No es lo mismo una biopsia que se envía para valorar esteatosis, por ejemplo, que una que se tomó por el hallazgo incidental de un nódulo en el que se sospecha malignidad. Idealmente, el cirujano debe brindar al patólogo toda la información referente al aspecto macroscópico del hígado, incluyendo su color, textura, tamaño, entre otros.²

El tipo de biopsia que se recomienda puede ser una cuña subcapsular de 1.5 cm² o una biopsia con aguja gruesa de 2.0 cm de longitud por 0.2 cm de diámetro. Estas se deben tomar del borde anterior e inferior, al menos de dos sitios diferentes, de ambos lóbulos hepáticos, preferiblemente de los segmentos 3 y 6 o 7.⁵ Además, en los casos en que se identifique una lesión focal o un nódulo durante la extracción del injerto, debe tomarse una biopsia de la lesión, así como las muestras rutinarias del parénquima adyacente, las cuales deben enviarse por separado indicando el origen de cada una de ellas.²

Una vez que la biopsia fue tomada, debe transportarse inmediatamente, en fresco, preferiblemente en un recipiente plástico cerrado, o en una toalla de papel humedecida

con alguna solución de preservación.¹⁶ No se debe utilizar solución salina, ya que puede producir pequeñas gotículas en las células que puede llevar a una sobreestimación del porcentaje de esteatosis; ni materiales absorbentes, como gasas, ya que pueden causar liberación de grasa de los hepatocitos y por lo tanto provocar una infraestimación del grado de esteatosis.⁵

Una vez transportado hasta el laboratorio de patología correspondiente, se procede de manera rutinaria con el procesamiento por congelación. La dificultad al cortar la muestra en el micrótopo, debe alertar al patólogo sobre la posibilidad de que se trate de un hígado esteatósico.¹⁶ Finalmente, se guarda el tejido en formalina para realizar procesamiento de rutina, ya que podría ser importante más adelante en la evolución del paciente, cuando se tenga que correlacionar con biopsias posteriores.²

Hallazgos histopatológicos en la biopsia por congelación.

En un escenario ideal, los hallazgos histopatológicos deben interpretarse tomando en cuenta todo el contexto clínico del donador, por lo que se debería proporcionar al patólogo toda la información relevante, incluyendo estudios de laboratorio e imágenes. Sin embargo, no es raro que el patólogo no cuente con todos los datos clínicos disponibles, por lo que es importante que este los solicite insistentemente al equipo de trasplante correspondiente, con el fin de que sean suministrados oportunamente, principalmente en aquellos casos en los que los hallazgos de la biopsia no correlacionan adecuadamente con la historia clínica suministrada.¹⁷

Dentro de las razones por las cuales se descarta un potencial hígado de trasplante, los hallazgos en la biopsia representan el mayor porcentaje.¹² Dentro de estos se encuentran la presencia de esteatosis macrovesicular, generalmente en más del 30% de la muestra (ver figura 1), necrosis difusa que involucre más del 10% de los hepatocitos, aterosclerosis moderada o severa de las arterias intrahepáticas y evidencia de puentes de fibrosis.¹⁷ De igual manera, pueden identificarse otros hallazgos como inflamación, malignidad, presencia de pigmentos y granulomas, que podrían ser de utilidad en un contexto clínico específico.⁵

Esteatosis.

El término esteatosis se utiliza para referirse a la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos y es la característica distintiva de la enfermedad por hígado graso. De manera general, el hígado graso se puede dividir en dos grandes categorías: la hepatopatía alcohólica y la enfermedad por hígado graso no alcohólica. Sin embargo, la presencia histológica de esteatosis, puede ser secundaria a múltiples causas, entre ellas el daño hepático inducido por tóxicos, enfermedades metabólicas hereditarias como la enfermedad de Wilson, infección por virus hepatitis C, entre otras.¹⁹

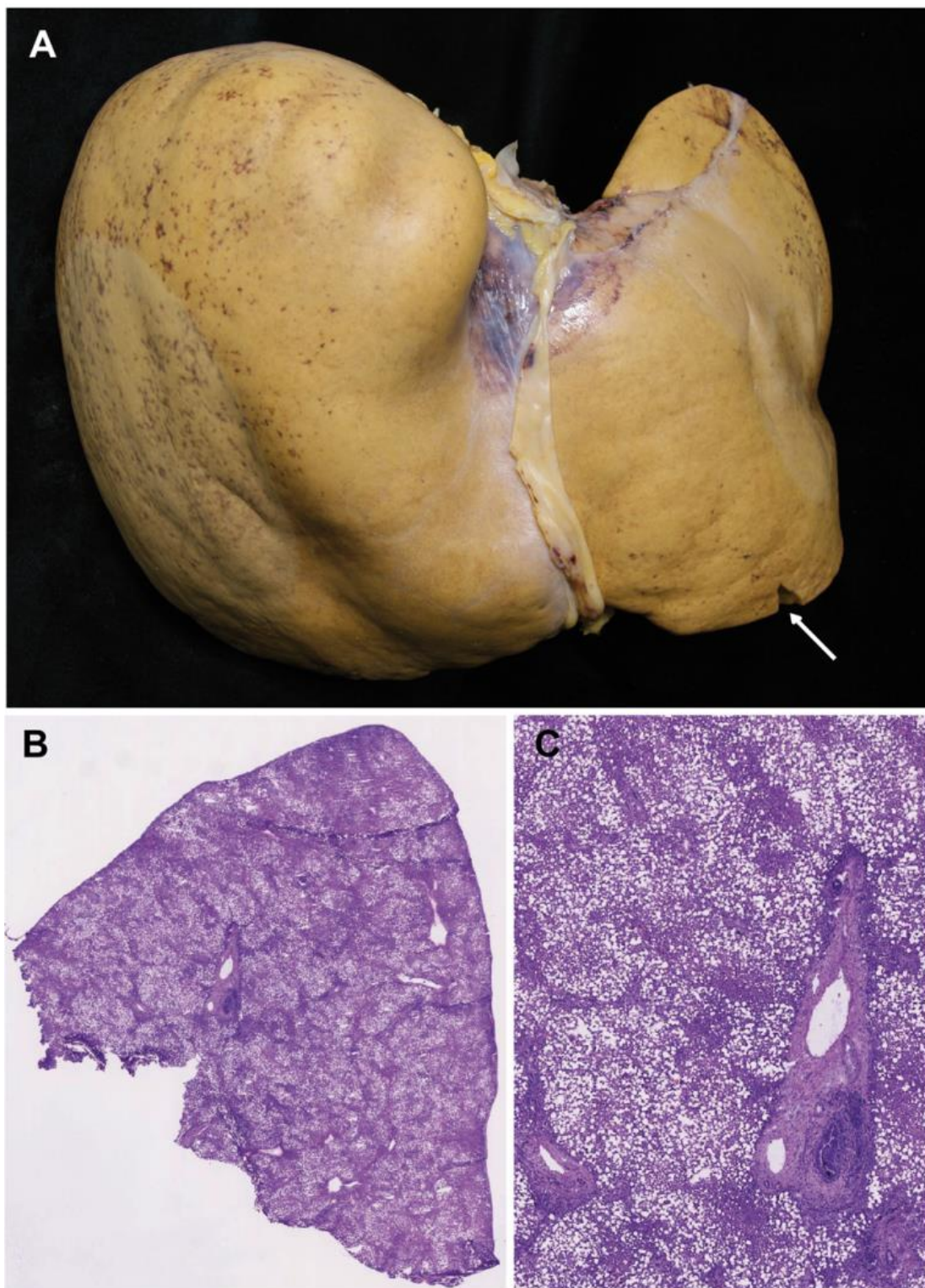


Figura 1. Hígado descartado al momento de su obtención. **(A)** Hígado esteatósico del donador. La esteatosis hepática es el hallazgo que con mayor frecuencia lleva al descarte de un potencial injerto (flecha blanca: sitio de toma de la biopsia intraoperatoria). **(B, C)** Imágenes histológicas de biopsia por congelación que muestra esteatosis macrovesicular severa **(B.** Bajo aumento. **C.** Mayor aumento) (Imágenes obtenidas y modificadas de: Flechtenmacher *et al.*, 2015).

La enfermedad por hígado graso no alcohólica afecta aproximadamente un 10 a un 24% de la población mundial y se encuentra relacionada fuertemente con la obesidad, en donde la prevalencia puede llegar a ser hasta de 65 a 85%. Se espera que estas cifras incrementen en los próximos años, debido a la pandemia actual de obesidad, principalmente en países occidentales. Se estima que, si esta tendencia se mantiene, para el año 2030, un 86% de la población adulta de Estados Unidos tendrá sobrepeso u obesidad.²⁰

Este escenario, tendría un efecto importante en lo que se refiere a trasplante hepático. Por un lado, si aumenta la incidencia de hígado graso, aumentará la cantidad de pacientes que evolucionan a falla hepática crónica, e inevitablemente aumentarán las listas de espera por un trasplante. Por otro lado, se presentarán cada vez más casos de potenciales donadores con hígados esteatósicos, que dentro del contexto de donadores con criterios extendidos, serán considerados con mayor frecuencia potenciales donantes.²⁰

Basados en el tamaño y la morfología de las gotículas de lípidos dentro del citoplasma de los hepatocitos, la esteatosis puede clasificarse cualitativamente como microvesicular o macrovesicular. La esteatosis microvesicular se define por la presencia de numerosas gotículas lipídicas pequeñas de tamaño uniforme en el citoplasma del hepatocito, las cuales no producen desplazamiento del núcleo (ver figura 2A). Mientras que la esteatosis macrovesicular presenta usualmente solo una vacuola lipídica citoplasmática grande, que, a diferencia de la anterior, desplaza el núcleo hacia la periferia (ver figura 2B). Además, esta presenta más frecuentemente una localización centrolobulillar que puede evolucionar a panlobulillar cuando más de dos tercios del parénquima se encuentran involucrados.²

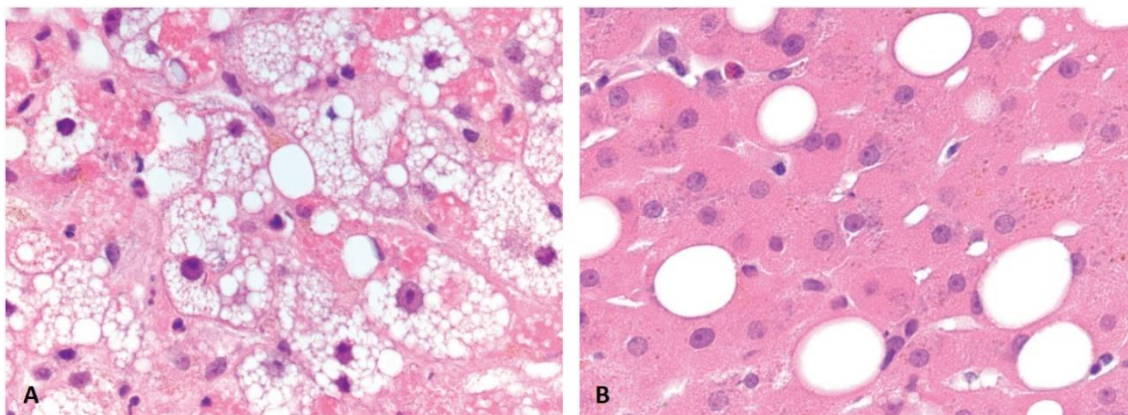


Figura 2. Clasificación morfológica de la esteatosis hepática. **(A)** Hepatocitos con esteatosis microvesicular, caracterizada por múltiples vacuolas lipídicas que ocupan el citoplasma, dando un aspecto “espumoso”, sin desplazar el núcleo. **(B)** Esteatosis macrovesicular en la que se observan algunos hepatocitos cuyos núcleos han sido desplazados hacia la periferia por una vesícula lipídica grande. (Imagen obtenida y modificada de Yerian *et al.*, 2015²¹).

Existe además, una variante morfológica de esteatosis macrovesicular descrita en la literatura, que se caracteriza por presentar varias vacuolas citoplasmáticas de tamaño variable, pero que mantiene el núcleo en el centro de la célula, por lo que podría confundirse con el subtipo microvesicular; esta se conoce como esteatosis macrovesicular de vesícula pequeña (ver figura 3, A-D).¹⁹

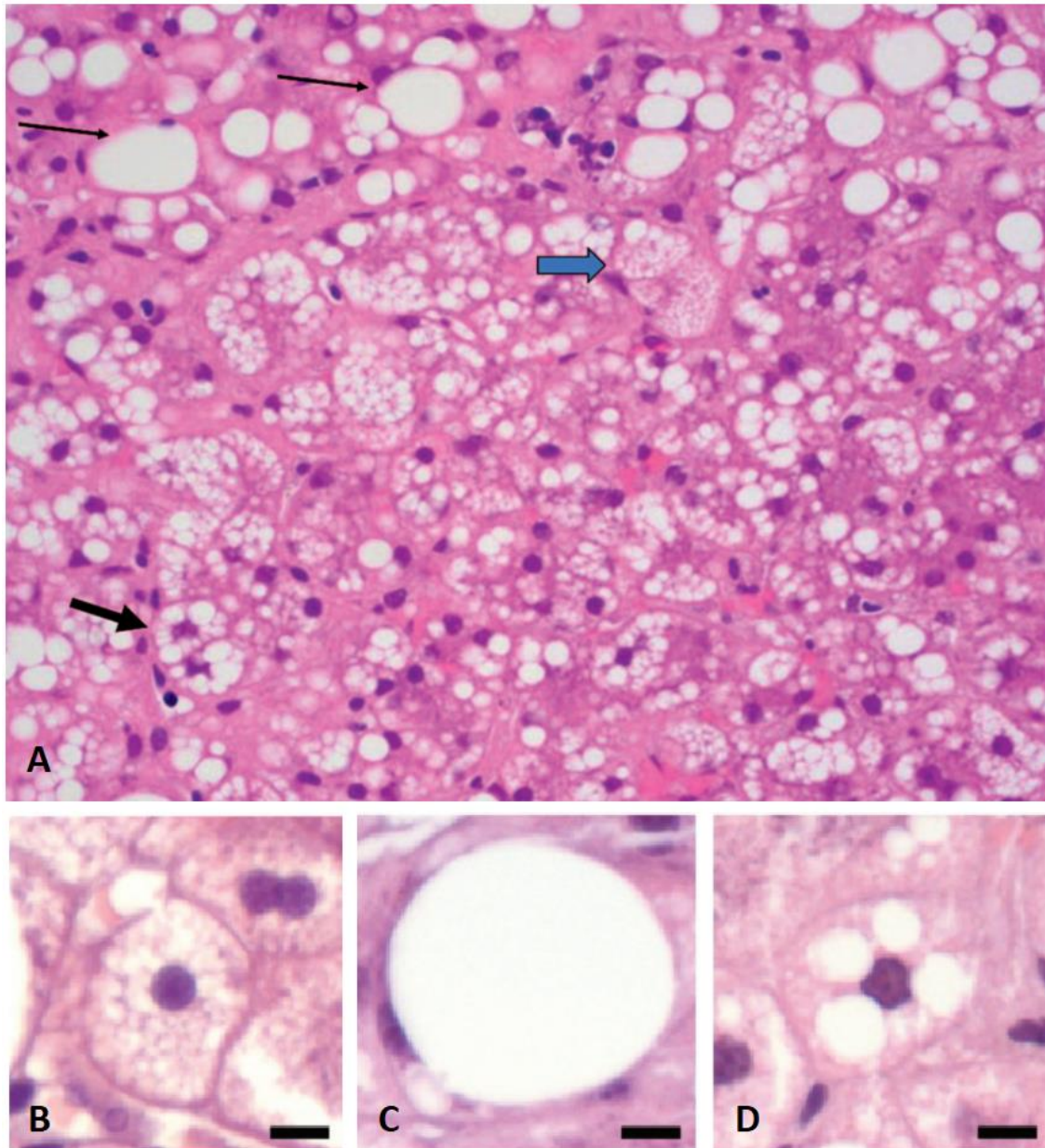


Figura 3. Comparación entre subtipos morfológicos de esteatosis. **(A)** Esteatosis microvesicular (*flecha azul gruesa*), esteatosis macrovesicular clásica de vesícula grande (*flechas negras largas y delgadas*) y esteatosis macrovesicular de vesícula pequeña (*flecha negra gruesa*). **(B)** Esteatosis microvesicular. **(C)** Esteatosis macrovesicular (vesícula grande). **(D)** Esteatosis macrovesicular de vesícula pequeña. (Imágenes obtenidas y modificadas de: Melin *et al.*, 2013 y Ferri *et al.*, 2019²²).

La esteatosis macrovesicular se encuentra con frecuencia relacionada con obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y consumo de alcohol. Su patogénesis se relaciona con la acumulación de triglicéridos en el hepatocito, tanto por un aumento en la captura de ácidos grasos liberados desde el tejido adiposo, como por formación de novo. Por otra parte, la esteatosis microvesicular se observa con mucha menos frecuencia en las biopsias de hígados de donadores, debido a que esta se asocia con anomalías en la función de β -oxidación mitocondrial, que pueden ser secundarias a infecciones virales, daño inducido por toxinas o medicamentos, sepsis y trastornos metabólicos.¹⁸

Además de su clasificación morfológica, en el contexto de hígados de trasplante, es particularmente importante reportar el porcentaje de parénquima hepático involucrado. Esta cuantificación se puede hacer con mayor facilidad observando la biopsia con los objetivos o lentes de menor aumento. Menos del 5% del parénquima involucrado no se considera clínicamente significativo. Si se identifica esteatosis en 5 a 30% del parénquima hepático, se clasifica como esteatosis leve (grado 1) (ver figura 4, A-D), 30 a 60% como esteatosis moderada (grado 2) (ver figura 5, A y B) y esteatosis severa cuando más del 60% del parénquima se encuentra afectado (grado 3) (ver figura 5, C y D).¹⁹

La esteatosis hepática es un factor de riesgo independiente de falla primaria y disfunción temprana del injerto. No obstante, el grado de esteatosis considerado como aceptable continúa siendo motivo de debate. Esto se debe, entre otras cosas, a que los resultados obtenidos en los diferentes estudios de las últimas décadas son muy variables.²³

Aunque actualmente no existe una guía o consenso internacional respecto a la utilización de hígados esteatósicos para trasplante, hay tres principios que son aceptados por la mayoría de grupos a nivel mundial. Primero, la utilización de hígados con menos de 30% de esteatosis macrovesicular presenta resultados muy similares a los órganos sin esteatosis, es decir, no se asocian con un aumento de falla primaria o disfunción temprana del injerto. Segundo, la presencia de esteatosis microvesicular, independientemente del porcentaje, no representa un factor de riesgo. Y por último, muchos investigadores coinciden en que, de manera general, no se deben utilizar hígados con esteatosis macrovesicular severa (más de 60%), ya que se asocia a un alto riesgo de falla del trasplante.²³

Los resultados más variables se han obtenido al utilizar hígados con esteatosis moderada, por lo que representan el grupo más controversial, y por lo tanto el más difícil de definir para un trasplante. La mayoría de estudios publicados han documentado porcentajes bajos de falla primaria del trasplante (menos de 5%) de manera uniforme, sin embargo, la tasa de mal funcionamiento inicial (0-70%) y la sobrevida del injerto a un año (50-100%) han generado mayor debate.²³

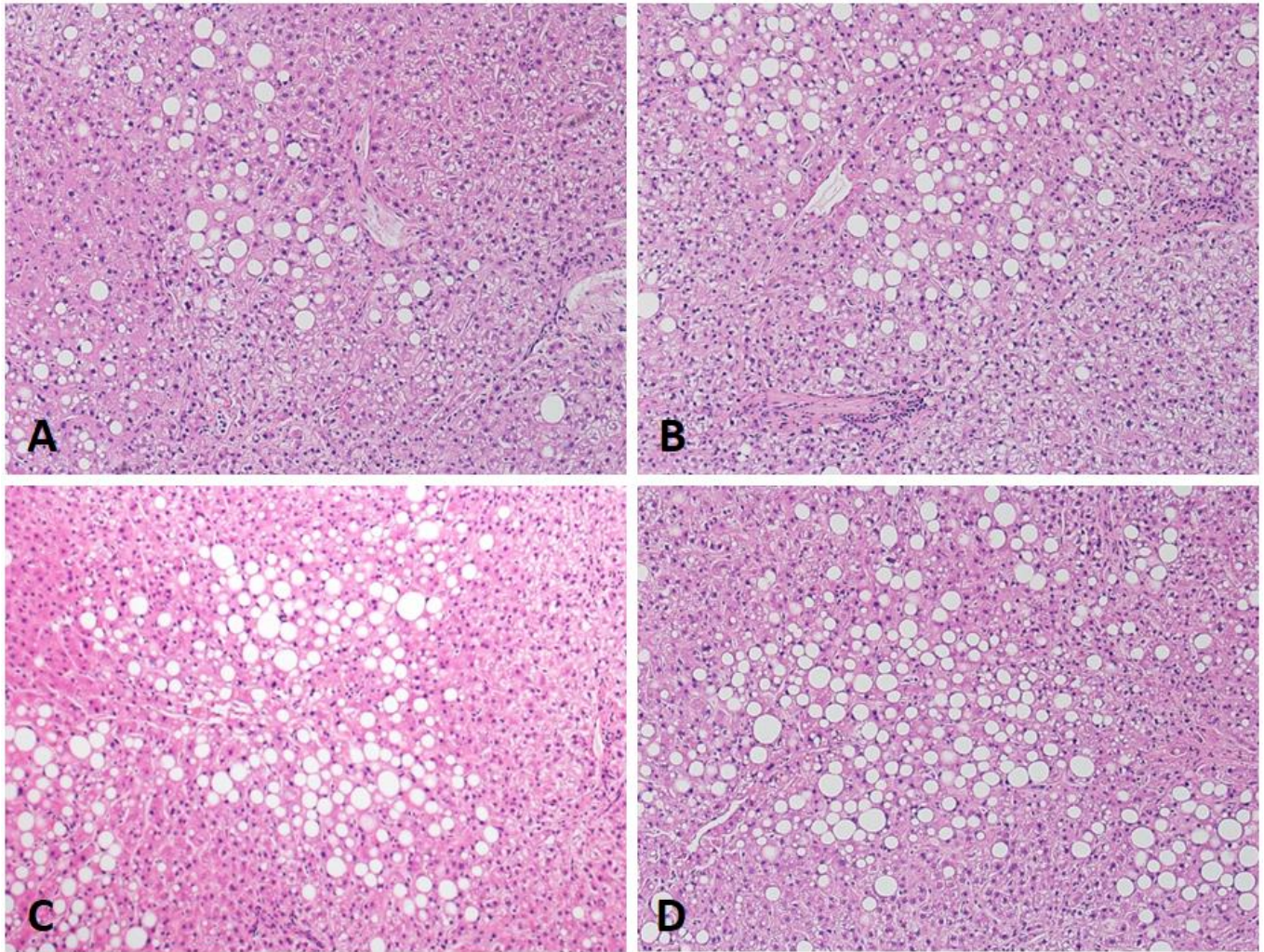


Figura 4. Clasificación cuantitativa de la esteatosis hepática (leve). Esteatosis macrovesicular en 5% (A), 10% (B), 20% (C) y 30% (D) de la muestra (Imágenes obtenidas y modificadas de Croome *et al.*, 2019).

Un estudio publicado por Spitzer *et al.*²⁴ valoró los resultados post trasplante de 5051 pacientes en quienes se realizó una biopsia previa entre los años 2003 y 2008, y encontraron que el riesgo relativo de pérdida del injerto después de un año, aumentó en un 71% en los trasplantes de hígados esteatósicos (definido en el estudio como más de 30% de esteatosis) comparados con el grupo de referencia (esteatosis menor al 15%). Además, documentaron que los hígados con esteatosis leve (20%, 25% y 30%) que presentaron un tiempo de isquemia fría de más de 11 horas, también se asociaron con un aumento en el riesgo de pérdida del injerto de 54%.

En el año 2015, una revisión sistemática analizó 34 artículos que incluían resultados post trasplante con hígados esteatósicos.²⁵ Los autores encontraron que los injertos con más de 60% de esteatosis estaban asociados con mayor riesgo de alteración temprana su función, mientras que los que presentaban esteatosis moderada (más de 30%) se

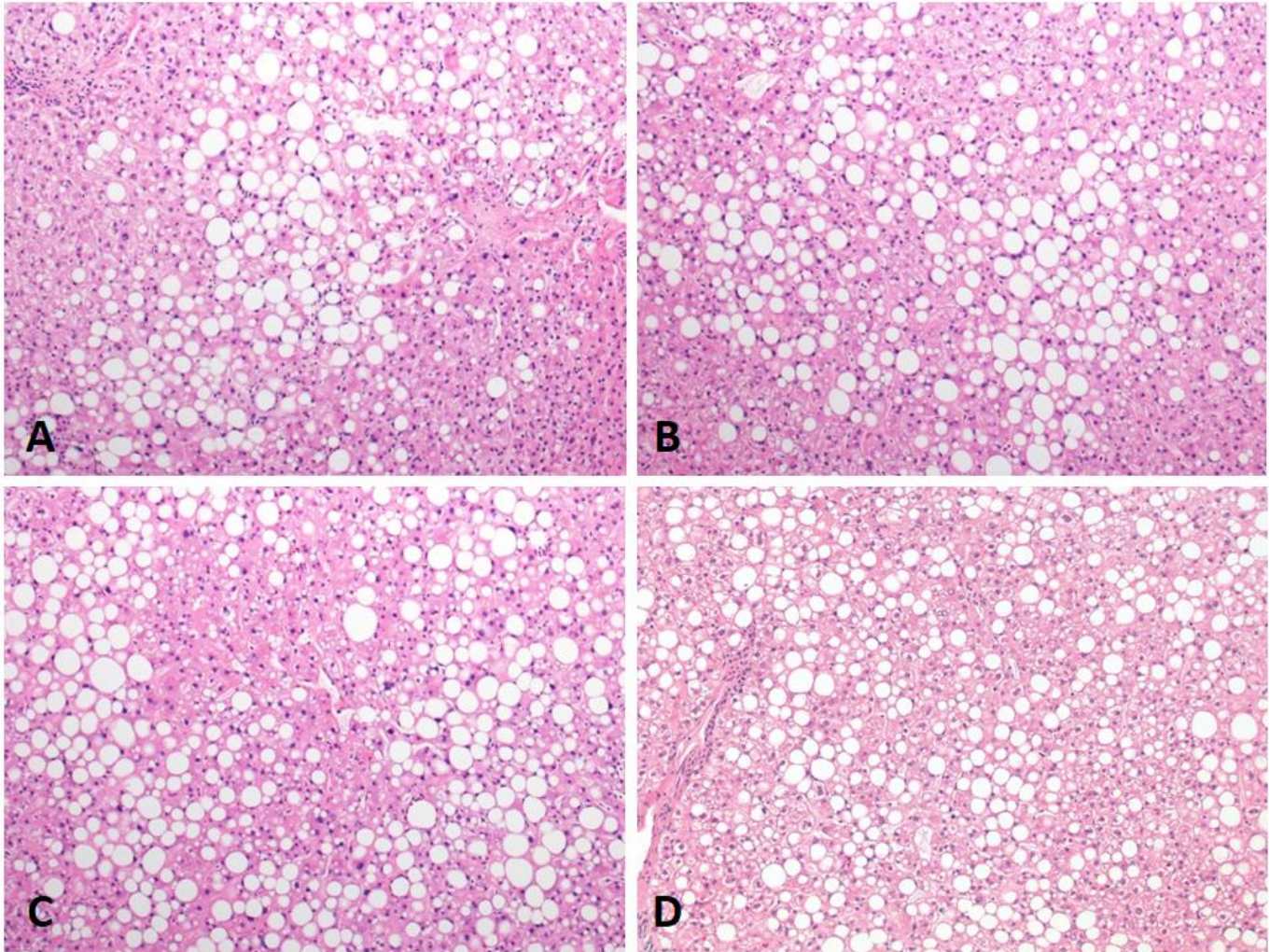


Figura 5. Clasificación cuantitativa de la esteatosis hepática (moderada y severa). Esteatosis macrovesicular en 40% (A), 50% (B), 60% (C) y 80% (D) de la muestra (Imágenes obtenidas y modificadas de Croome *et al.*, 2019 y Yerian *et al.*, 2015).

relacionaban con disminución en la sobrevida del hígado. Cabe mencionar que las principales debilidades encontradas en los artículos analizados eran la falta de estandarización de los conceptos de falla primaria y alteración temprana de la función del injerto, la descripción del tipo de esteatosis y un número pequeño de pacientes analizados.

Más recientemente, debido a la escasez de hígados disponibles para trasplante y el uso de donadores con criterios extendidos, ha habido un aumento en la utilización de injertos esteatósicos, y curiosamente, muchos centros de trasplante han reportado una mejoría en los resultados al utilizar este tipo de especímenes.⁶ Jackson *et al.*⁴ utilizaron datos del Registro Científico de Receptores de Trasplantes de Estados Unidos correspondientes al periodo comprendido entre el año 2005 y el 2017 para estudiar la tendencia en las tasas de descarte de injertos, así como los resultados post trasplante de pacientes que recibieron hígados esteatósicos. Los investigadores encontraron una

disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de descarte de hígados esteatósicos, de un 58.0% en el año 2005 a un 43.1% en el año 2017; además, el grupo de receptores entre los años 2012 y 2017 tuvo una disminución de 46% en el riesgo de mortalidad y 47% en el riesgo de pérdida del injerto, comparado con el grupo de pacientes trasplantado entre los años 2005 y 2012.

De manera similar, Chavin *et al.*²⁶ en un estudio prospectivo, observacional, unicéntrico con seguimiento por 10 años, valoró la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos, al utilizar hígados esteatósicos, utilizando un algoritmo determinado por características tanto del donador, como del receptor. La investigación incluyó 116 pacientes, y encontraron que los pacientes que recibieron injertos con esteatosis severa, presentaron mayor daño por reperfusión y un retraso en el inicio de las funciones del órgano. Sin embargo, no hubo diferencias en falla primaria del injerto, complicaciones postoperatorias, tiempo de internamiento o sobrevida de los pacientes o el injerto.

Los resultados obtenidos en las últimas investigaciones han llegado a la conclusión de que los hígados con esteatosis moderada e incluso algunos con esteatosis severa, podrían ser utilizados para trasplante, siempre y cuando, se utilice un algoritmo estricto para seleccionar a los pacientes, el cual asegure un mínimo de otros factores de riesgo adicionales, es decir, donadores y receptores jóvenes (menos de 40 años), puntaje MELD (*Modelo para Enfermedades Hepáticas en Etapa Terminal*, por sus siglas en inglés) bajo, tiempo de isquemia fría menor a 9 horas, que no sean retrasplantes, entre otros.^{6,20,23,27}

Aunque se ha aceptado clásicamente como principio general que la presencia de esteatosis microvesicular no tiene ningún efecto perjudicial en los resultados post trasplante,²⁸ nuevos estudios han puesto en duda dicha afirmación. Croome *et al.*²⁹ analizaron los resultados post trasplante de 239 pacientes (la mayor serie publicada hasta el momento) que recibieron injertos con esteatosis microvesicular mayor al 30%, documentada mediante una biopsia, como único hallazgo histopatológico. Los autores encontraron que estos pacientes presentaron mayores complicaciones post operatorias (síndrome post reperfusión, disfunción temprana del injerto y disfunción renal) sin disminuir la mortalidad en general. Llegando a la conclusión de que estos injertos deben utilizarse cuidadosamente especialmente en el contexto de retrasplante y en receptores de alto riesgo (MELD alto).

Los hígados esteatósicos son francamente más susceptibles al daño por isquemia/reperfusión. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para explicar este fenómeno, principalmente por hallazgos en investigaciones realizadas en animales de laboratorio, los cuales incluyen: diferencias importantes en las vías de muerte celular (predominio de apoptosis en hígados normales y de necrosis en hígados esteatósicos), compromiso importante de la microcirculación hepática, producción deficiente de ATP, disfunción mitocondrial con aumento de especies reactivas de oxígeno y peroxidación

lipídica, cambios en el efecto de algunos mediadores de la inflamación y, por último, actividad aumentada de las células de Kupffer, que a su vez producen más especies reactivas de oxígeno y otros mediadores de la inflamación que agravan el proceso.³⁰

Debido al significado clínico tan importante que tiene la identificación y cuantificación de la esteatosis hepática, múltiples estudios han analizado la efectividad para identificar los hígados con menos de 30% de esteatosis por medio de estudios de imagen y valoración macroscópica por el cirujano, comparándolos con los hallazgos en la biopsia por congelación.³

Dentro de los diferentes estudios de imagen radiológicos, el más frecuentemente utilizado para valorar esteatosis es el ultrasonido, debido a que no es invasivo, es relativamente fácil y rápido de usar, se encuentra ampliamente disponible, es barato y es portátil. El parénquima hepático esteatósico aumenta su ecogenicidad debido al aumento de grasa en las células, por lo que se vuelve más brillante que el parénquima renal, lo que podría dificultar el avance de las ondas de sonido, y por lo tanto limitar la valoración más profunda. Además, la clasificación de la esteatosis como leve, moderada y severa va a depender de la calidad de la imagen y de la experiencia del radiólogo.¹³

El valor predictivo positivo del ultrasonido para identificar esteatosis es de solo 62 a 77%. Además, el ultrasonido es particularmente difícil de interpretar en pacientes obesos, que justamente corresponde a la población de pacientes con mayor riesgo de presentar hígado grado, debido a que el grosor del panículo adiposo abdominal dificulta la penetración del haz de ondas y la visualización del parénquima hepático. El ultrasonido no proporciona información cuantitativa reproducible, por lo tanto, puede ser utilizado como herramienta de tamizaje para la detección de esteatosis hepática, pero no para su cuantificación en el contexto de hígado de trasplante.¹³

La tomografía computarizada sin contraste es otro método que puede ser más efectivo en el diagnóstico cualitativo de esteatosis, particularmente con esteatosis macrovesicular hasta 30%. Un estudio encontró una sensibilidad de 79% y especificidad de 97% en la determinación de esteatosis por medio de una tomografía. Sin embargo, la presencia de fibrosis, edema, acumulación de glucógeno o aumento en el depósito de algún material, como por ejemplo hierro, podrían llevar a falsos positivos. Otras desventajas mencionadas en la literatura son la variabilidad en las mediciones de una máquina de tomografía a otra y la baja sensibilidad detectando porcentajes bajos de esteatosis.¹³

A pesar de la disponibilidad de métodos no invasivos como los previamente mencionados, muchos cirujanos en diferentes centros de trasplante alrededor del mundo utilizan la inspección visual directa al momento de la obtención del injerto como método para valorar el grado de esteatosis hepática.¹³

Yersiz *et al.*³¹ mediante un estudio prospectivo, estudiaron la precisión del cirujano valorando la esteatosis y calidad del injerto en 201 hígados de trasplante, comparando

dichos hallazgos con la valoración de un patólogo experto mediante una biopsia. Al momento de su extracción quirúrgica, cada hígado fue evaluado según los siguientes criterios: cambio de coloración amarillenta del parénquima (normal, leve, moderado o severo), grado de firmeza (muy suave, normal, leve, moderado o severo), bordes hepáticos redondos (presentes o ausentes) y marcas en la superficie (presentes o ausentes) (ver figura 6). Los resultados obtenidos mostraron que, al utilizar los criterios de la textura del parénquima, la precisión para detectar esteatosis de más de 30% fue de 86.2%. Sin embargo, aunque la predicción de la ausencia de esteatosis y presencia de esteatosis leve fue aceptable (82.4 y 78.6% respectivamente), la clasificación en moderada y severa fue deficiente (22.2% y 0.0% respectivamente), por lo que se concluyó que incluso un cirujano de trasplante hepático experimentado puede fallar al tomar la decisión de descartar o no un trasplante solo con realizar un examen externo.

Actualmente el método considerado como estándar de oro para determinar el tipo y grado de esteatosis sigue siendo la valoración histológica mediante una biopsia por congelación. Sin embargo, esta técnica también tiene sus limitaciones, dentro de las cuales se pueden mencionar: errores de muestreo, dependencia de la pericia del patólogo y presencia de artefactos en la biopsia que pueden llevar a una sobreestimación o infraestimación de la esteatosis.³

Algunos estudios que han comparado la interpretación de los hallazgos en la biopsia intraoperatoria con los de la biopsia definitiva (fijada en formalina y procesada convencionalmente), han mostrado excelente concordancia en la estimación de esteatosis macrovesicular, microvesicular y esteatosis total. Esta concordancia es particularmente alta en casos con esteatosis mayor al 60%. Sin embargo, de manera general se ha visto que en hígados con esteatosis macrovesicular leve, los patólogos tienden a sobreestimar el grado de esteatosis.¹⁶

Una correcta manipulación, transporte y congelación de la biopsia, son indispensables para minimizar la presencia de artefactos y por lo tanto evitar, eventualmente, una interpretación errónea del grado de esteatosis. El contacto con una toalla o gasa, puede causar salida de la grasa de los hepatocitos, de igual manera, el contacto directo con el aire, puede disminuir rápidamente la cantidad de grasa detectada, en ambos casos llevando a una estimación de la esteatosis menor a la real. Por el contrario, el contacto de la biopsia con solución salina, podría causar una sobreestimación de la esteatosis, ya que se congelan pequeñas gotículas de agua en el citoplasma de los hepatocitos (ver figura 7).²

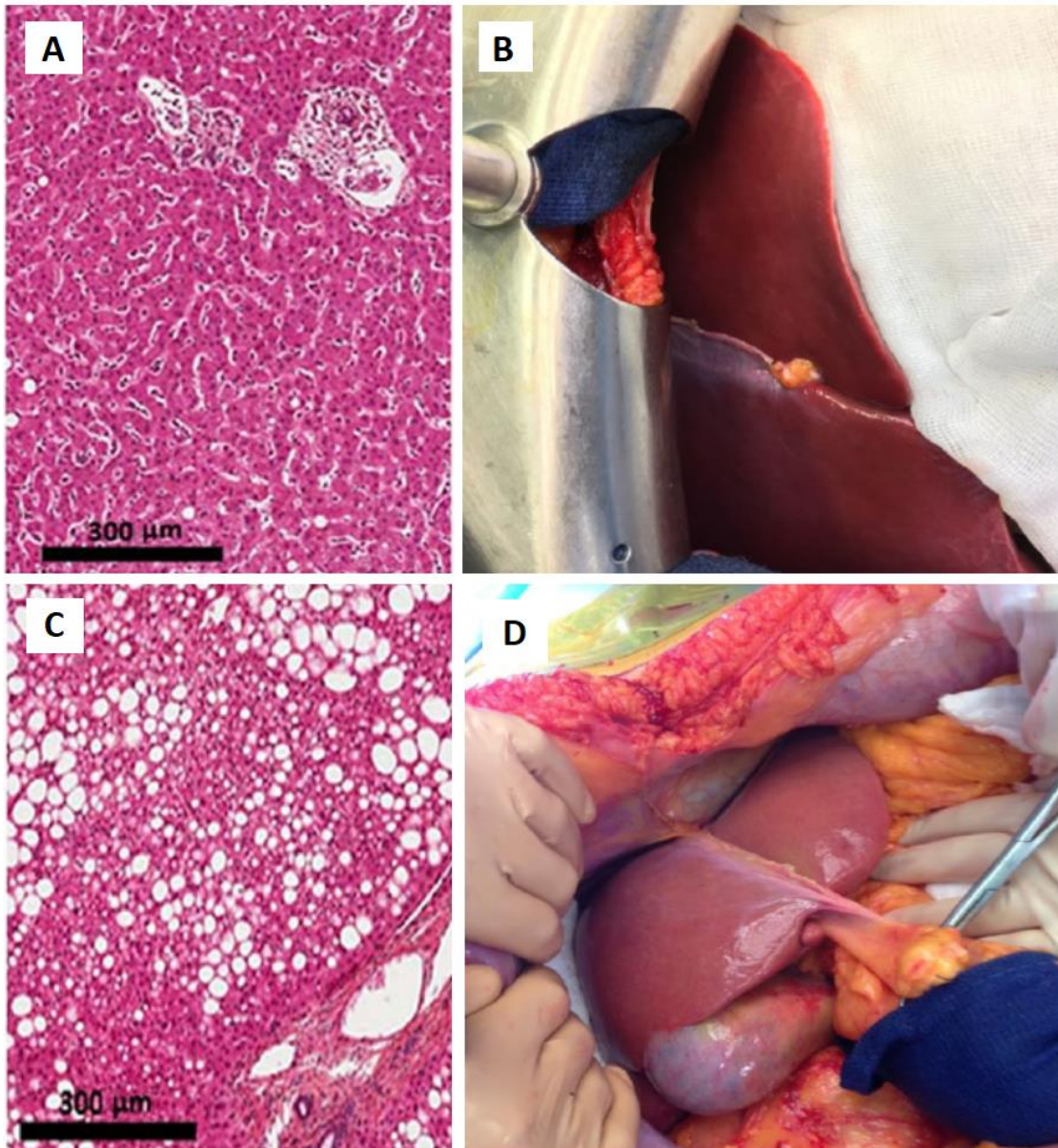


Figura 6. Valoración macroscópica intraoperatoria del injerto. Aspecto microscópico y macroscópico de un hígado no esteatósico (**A, B**) y de uno esteatósico (**C, D**). Nótese el cambio de coloración, los bordes redondeados y las marcas superficiales en **D** (Imágenes obtenidas y modificadas de: Cesaretti *et al.*, 2017).

Para realizar una aproximación adecuada del porcentaje de esteatosis en la muestra, es importante observar cuales zonas están involucradas. Si la acumulación de lípidos en los hepatocitos se limita a la zona 3 (pericentral o centrolobulillar), la cantidad de esteatosis es aproximadamente de 30% o menos (ver figura 8). Por otro lado, la afección panlobulillar, desde los espacios porta hasta las venas centrales, refleja una esteatosis de al menos 60%. Además, los artefactos pueden diferenciarse de la esteatosis macrovesicular verdadera por el desplazamiento característico del núcleo (ver figura 9).³²

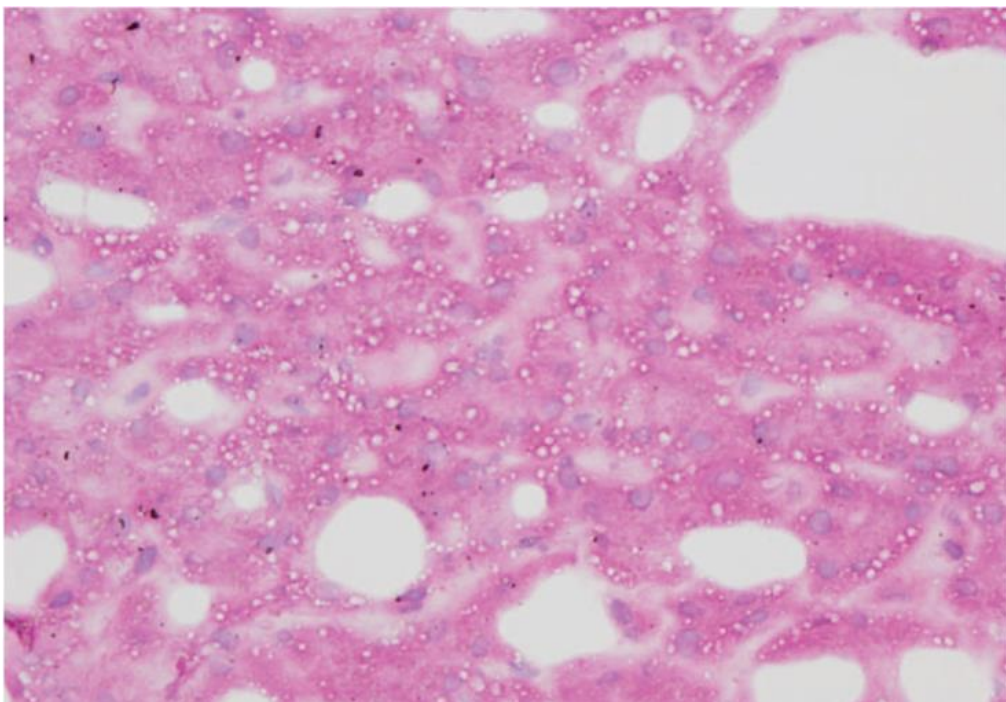


Figura 7. Artefacto por solución salina. Biopsia por congelación con múltiples vacuolas acuosas que podrían confundirse con esteatosis. (Imagen obtenida y modificada de: Melin *et al.*, 2013).

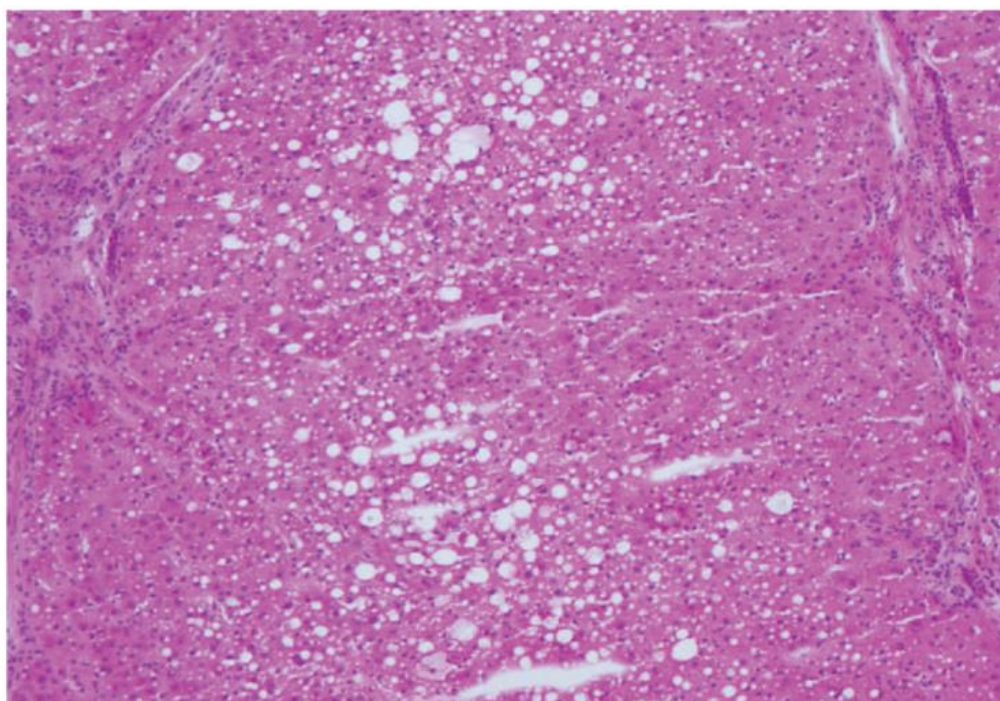


Figura 8. Distribución zonal en la esteatosis leve. Distribución pericentral de la esteatosis entre dos espacios porta (Biopsia por congelación) (Imagen obtenida y modificada de: Melin *et al.*, 2013).

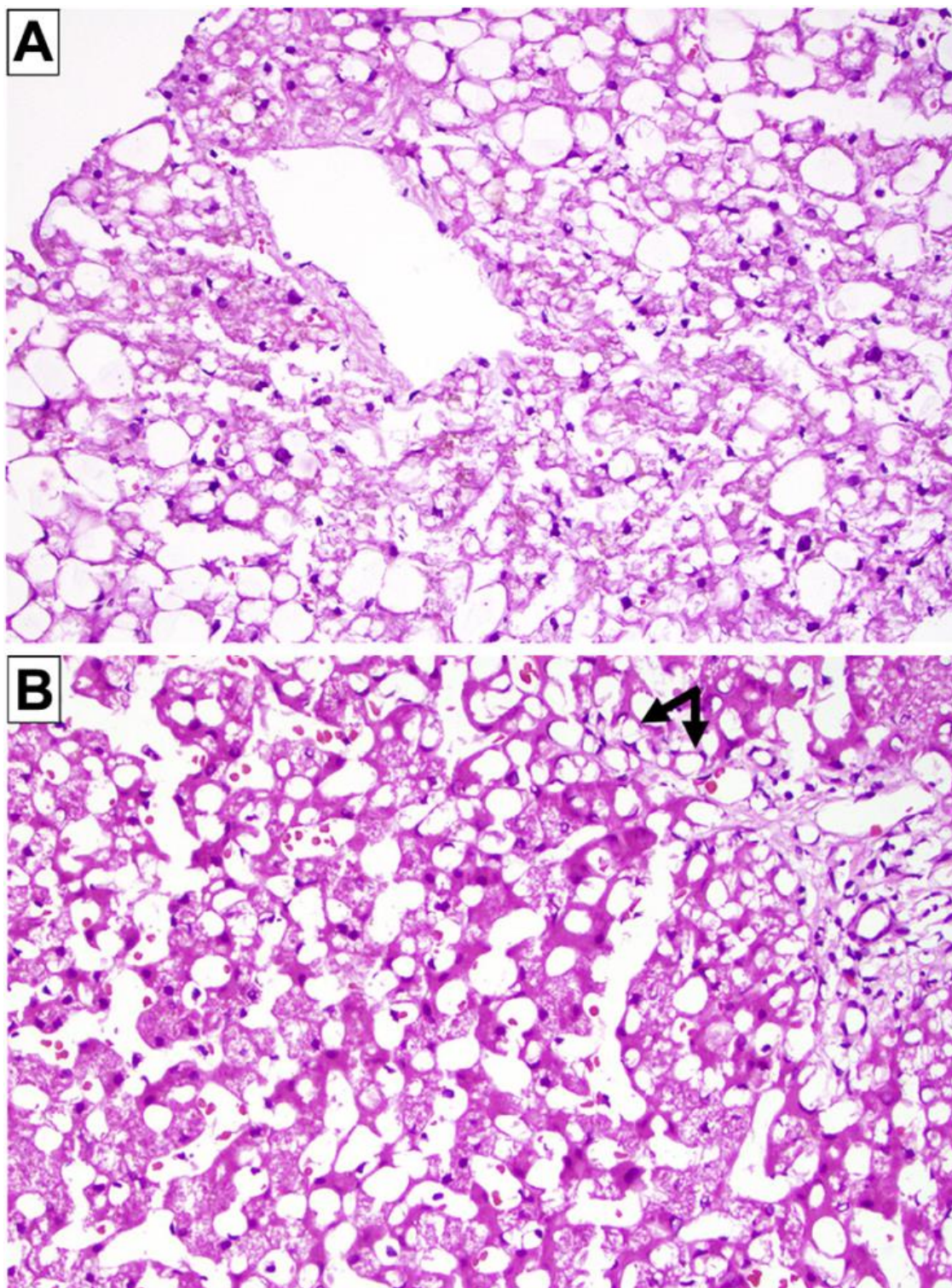


Figura 9. Artefactos en la biopsia por congelación. **(A)** Esteatosis macrovesicular distorsionando las trabéculas de hepatocitos normales y desplazando los núcleos a la periferia. **(B)** Dilatación importante de sinusoides que simulan esteatosis. Se observan algunos en corte longitudinal, lo cual puede facilitar su identificación. Se observa muy escasa esteatosis, la cual se puede reconocer por el desplazamiento nuclear (*flechas negras*) (Imágenes obtenidas y modificadas de: Pittman *et al.*, 2018).

Se han investigado diferentes métodos suplementarios que podrían ser utilizados al momento de la biopsia por congelación con el objetivo de disminuir el riesgo de malinterpretar los potenciales artefactos, principalmente en aquellos casos con porcentajes limítrofes donde el reporte del patólogo puede provocar que el hígado sea descartado.² La tinción de Aceite Rojo O (*Oil Red O*) puede mejorar la visualización de las vesículas lipídicas dentro de los hepatocitos,³³ sin embargo, además de que puede teñir los sinusoides hepáticos y generar confusión, no siempre está disponible en todos los laboratorios para su uso rutinario.

Fibrosis.

Después de la esteatosis, la fibrosis es el segundo aspecto más importante que debe identificarse y graduarse, especialmente cuando se trata de un hígado de donador con criterios expandidos.³² Este hallazgo representa un factor de riesgo, principalmente en lo que se refiere a sobrevida del injerto a largo plazo, en particular en aquellos pacientes con hepatitis B o C, que reciben un órgano de un donador con hepatitis B o C.² Su extensión debe graduarse de acuerdo a los mismos sistemas de clasificación que se utilizan en biopsias de hepatitis crónica, es decir, fibrosis portal (estadio 1), fibrosis portal con escasa formación de septos (estadio 2), numerosos septos fibrosos sin franca cirrosis (estadio 3) y cirrosis (estadio 4).³⁴

Una correcta valoración de la fibrosis requiere de una tinción de tricrómico, que generalmente no se encuentra disponible en biopsias por congelación. Sin embargo, los grados de fibrosis que son significativos pueden observarse con la tinción de Hematoxilina/Eosina, e incluso algunos autores recomiendan la utilización de luz polarizada para facilitar su visualización.^{16,17,21}

Además, dado que la biopsia por congelación no es el método óptimo para valorar fibrosis leve, una valoración cuidadosa de la arquitectura hepática, verificando la relación y distancia entre los espacios porta y la vena central, descartando la presencia de septos o puentes de fibrosis, así como el hallazgo de hepatocitos atrapados en el área periportal, le puede permitir al patólogo descartar un aumento de fibrosis (ver figura 10).³²

Inflamación.

La presencia de inflamación crónica en el espacio portal, y ocasionalmente lobulillar, es un hallazgo frecuente, principalmente en donadores con criterios extendidos que han permanecido varios días hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.⁵ Los injertos con grados de inflamación leve, pueden ser utilizados para trasplante sin ningún problema, sin embargo, la presencia de inflamación grado 3 o 4, con presencia de daño del hepatocito, debe reportarse porque podría contraindicar el trasplante (ver figura 11).^{2,32}

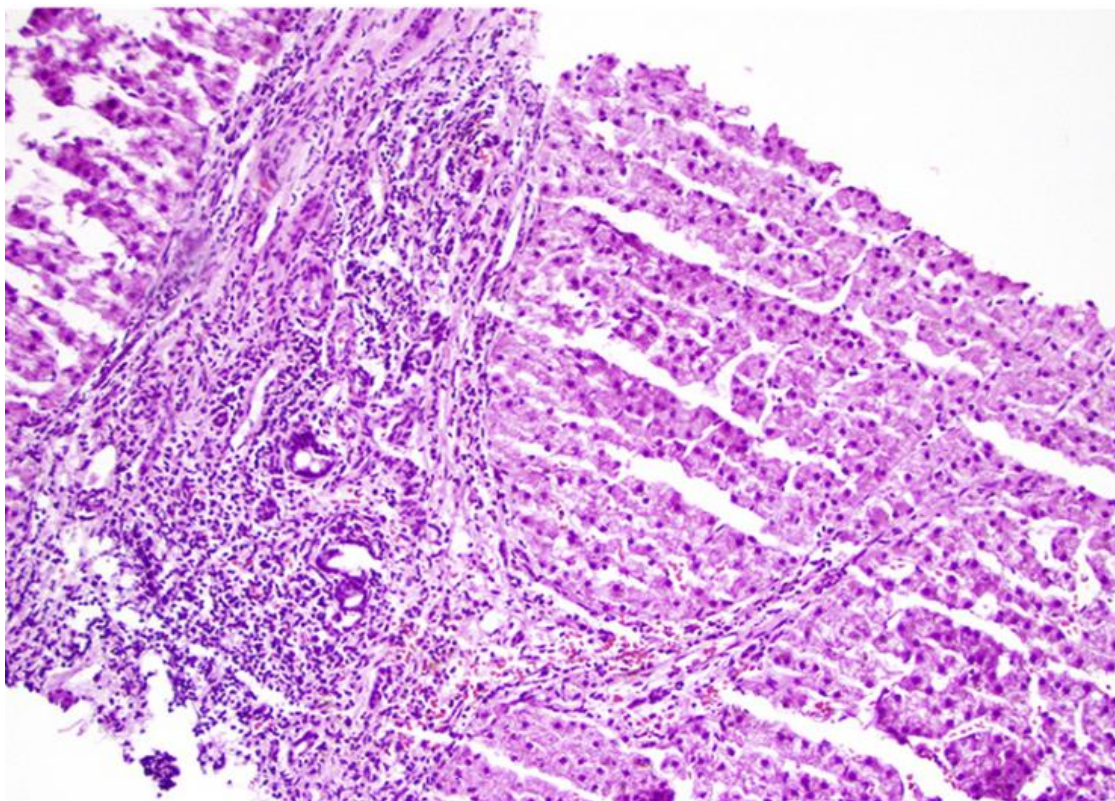


Figura 10. Fibrosis en la biopsia por congelación. Presencia de algunos haces de fibrosis periportales y perisinusoidales, sin formación franca de septos. La presencia de inflamación crónica que se observa en el espacio porta de la imagen, es un hallazgo frecuente en injertos de donadores con criterios extendidos (Imagen obtenida y modificada de: Pittman *et al.*, 2018).

Necrosis.

La presencia de necrosis hepatocelular en las biopsias de donadores ha mostrado resultados perjudiciales en los pacientes receptores en algunos estudios, sin embargo, otras investigaciones no han logrado reproducir dichos hallazgos. La ausencia de un método algorítmico y reproducible para cuantificar la necrosis en estas biopsias, podría ser una explicación a estas diferencias. Aunque no existe un consenso acerca de cuál es el porcentaje de necrosis aceptable, se ha sugerido, por la experiencia de algunos grupos de trasplante, que más de 10% de hepatocitos necróticos es suficiente para descartar un injerto. No obstante, se debe tener la precaución de no valorar necrosis en parénquima subcapsular, dado que en este sitio es bastante común por la manipulación del órgano durante su extracción.¹⁷

El hígado del donador está propenso a sufrir necrosis en varios momentos, tanto antes de su extracción, como durante la misma. Cualquier evento clínico en el paciente donador antes de su fallecimiento, que fisiopatológicamente haya producido isquemia tisular, como por ejemplo un shock cardiogénico o hipovolémico, dependiendo del tiempo de evolución, podría llevar a necrosis hepatocelular a nivel centrolobulillar.⁵

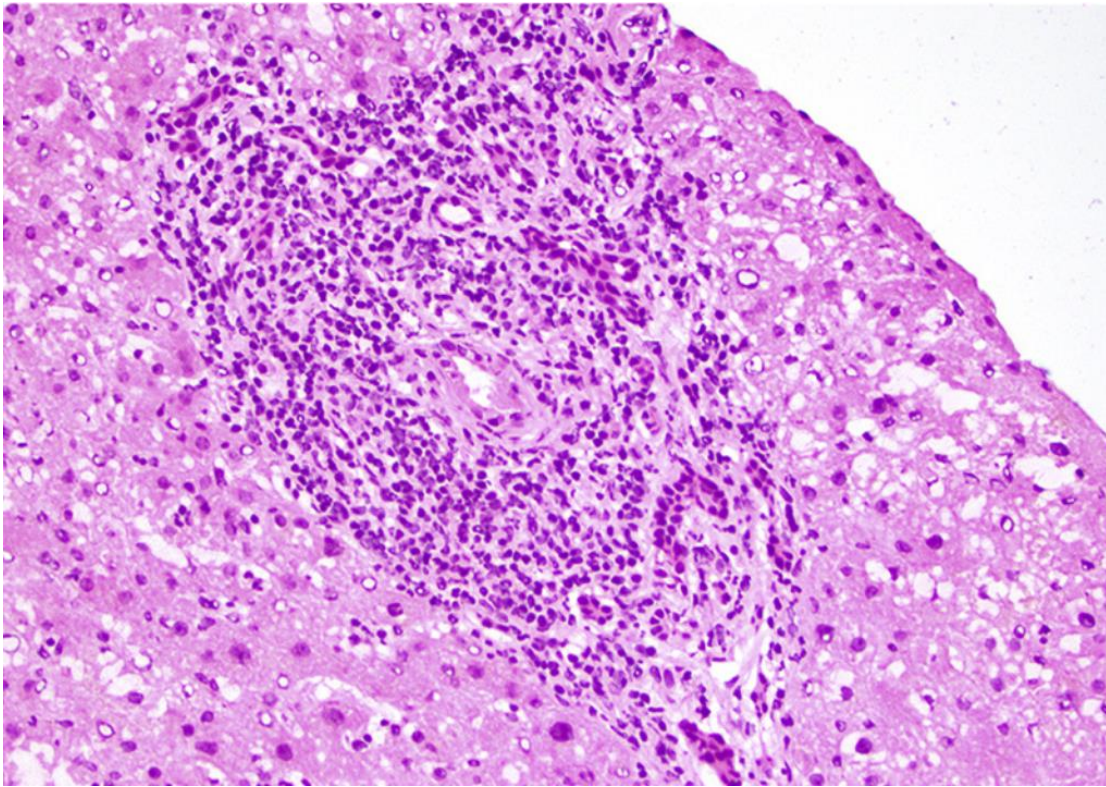


Figura 11. Hepatitis crónica. El grado de inflamación también debe valorarse en las biopsias de hígados de potenciales donadores. El espacio portal de la imagen presenta un infiltrado inflamatorio crónico importante, pero no hay hepatitis de interfase por lo que el hígado podría utilizarse para trasplante (Imagen obtenida y modificada de: Pittman et al., 2018).

Además, durante el tiempo de isquemia caliente, que corresponde al lapso durante el cual el órgano ha perdido o disminuido su aporte sanguíneo, pero permanece a una temperatura fisiológica. Si este tiempo se extiende, como sucede en los donadores posteriores a muerte cardíaca, el injerto podría presentar necrosis hepatocelular no inflamatoria, que usualmente es más prominente alrededor de las venas centrales (ver figura 12A). En algunos casos, la necrosis podría ser confundida con esteatosis leve o con artefactos del procesamiento de la biopsia (ver figura 12B).³² Si existe la duda acerca de la presencia de necrosis, se podrían teñir varios niveles con eosina por un tiempo prolongado. Esta técnica aumenta el contraste entre los hepatocitos viables, dañados y no viables, siendo los últimos hipereosinófilicos y con cariorexis.¹⁷

El tiempo de isquemia fría, que inicia cuando el hígado extraído es colocado en una solución de enfriamiento y termina cuando es reperfundido en el paciente receptor, también se asocia con falla del injerto, sin embargo, el daño primario en estos casos impresiona asociarse a daño biliar más que a necrosis hepatocelular.³²

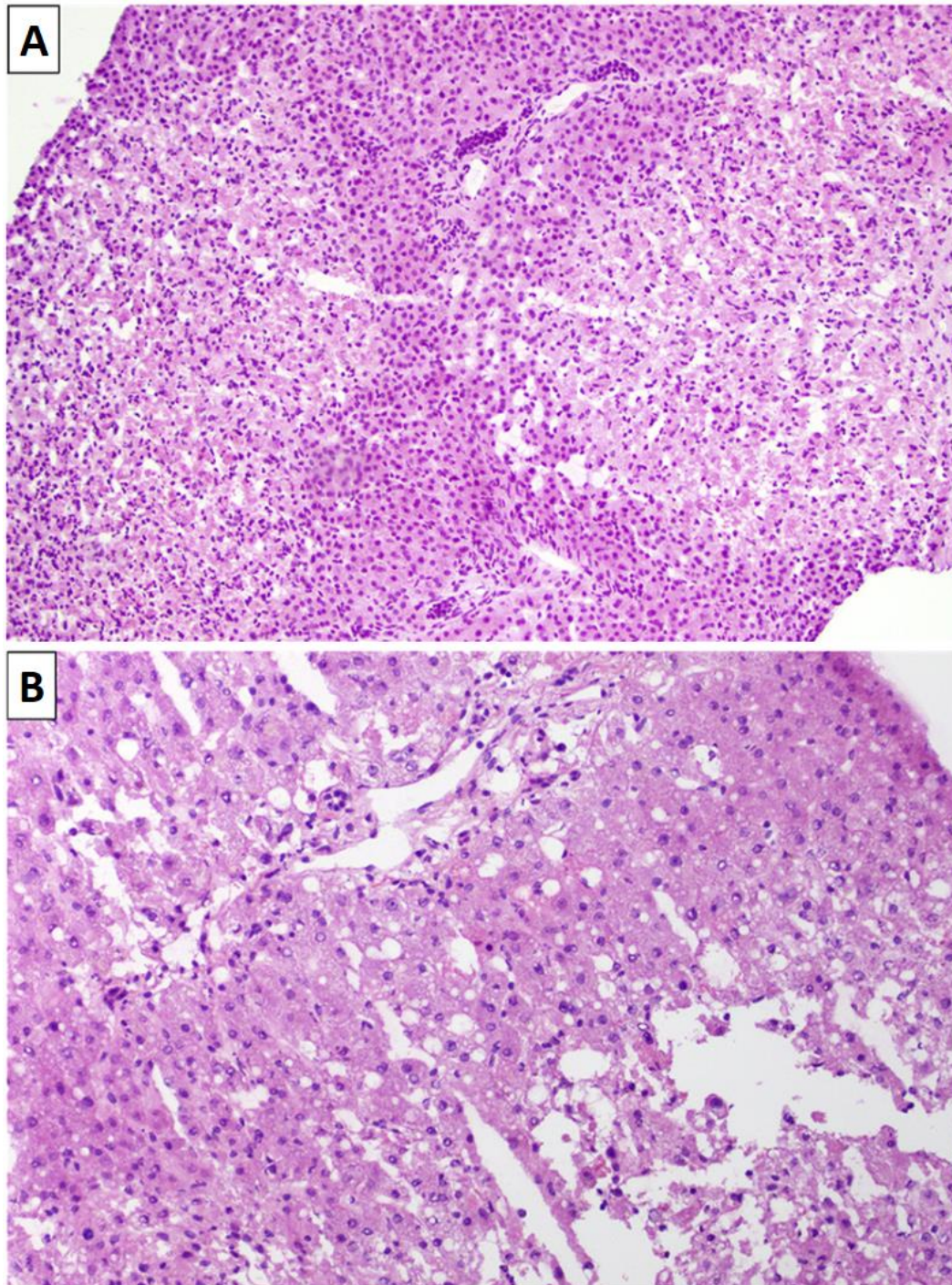


Figura 12. Necrosis hepatocelular. **(A)** La necrosis que ocurre secundaria a la isquemia caliente inicia en la zona 3, donde los hepatocitos pueden ser pálidos o hipereosinófilicos, con núcleos picnóticos o ausentes. Debe valorarse detalladamente, ya que algunas células endoteliales reactivas o células de Kupffer pueden simular hepatocitos viables en áreas necróticas, por lo que se podría infraestimar el porcentaje de necrosis. **(B)** El desprendimiento de tejido podría simular esteatosis, o podría ser secundaria a un área de necrosis, interpretado erróneamente como un artefacto del corte. En este caso, en los cortes definitivos se evidenció un área franca de necrosis centrolobulillar (Imagen obtenida y modificada de: Pittman *et al.*, 2018).

Lesiones neoplásicas.

Cualquier neoplasia maligna encontrada en durante la consulta intraoperatoria contraindica el trasplante. Dentro de estas, las neoplasias malignas hematopoyéticas son particularmente difíciles de diagnosticar en biopsias por congelación.² Por otro lado, la identificación de lesiones benignas como hiperplasia nodular focal, microhamartomas de vías biliares, así como granulomas no activos, no son indicaciones para descartar un injerto. Este tipo de lesiones se envían generalmente por el hallazgo incidental de una lesión pequeña, subcapsular blanquecina y firme. El patólogo podría confundir fácilmente una hiperplasia nodular focal con un hígado cirrótico, si este no sabe que la lesión fue tomada de una lesión focal.⁵

Depósito de pigmentos.

Lipofuscina.

Se puede reconocer como un pigmento café granular fino, el cual es producto de la oxidación de ácidos grasos y se asocia con el envejecimiento. En el hígado, esta se localiza característicamente en los hepatocitos centrolobulillares (ver figura 13A). No presenta ninguna implicación en el trasplante hepático.²

Hierro.

Los depósitos de hierro en el hígado pueden ser de dos tipos: hierro hepatocelular y asociado a células de Kupffer. El acúmulo de hierro en las células de Kupffer puede identificarse en las biopsias por congelación y es secundario al incremento en la lisis de eritrocitos como por ejemplo por una transfusión sanguínea. Este tipo de siderosis no confiere ningún tipo de riesgo para el trasplante.²

El otro tipo de depósito, se identifica en la biopsia como un pigmento café oscuro, que puede ser fino o grueso, en los hepatocitos periportales (ver figura 13B); aunque en casos severos puede presentar una distribución panlobulillar. La cantidad de hierro hepatocelular puede graduarse de 0 a 4+ dependiendo de la cantidad y de su distribución (Clasificación de Scheuer). La siderosis leve (1+/4) solo se detecta mediante tinciones especiales (azul de Prusia o tinción o Perls) (ver figura 12D) y puede ser secundario a siderosis de células de Kupffer severa, enfermedad hepática por alcohol, enfermedad por hígado graso no alcohólica y hepatitis B y C.²

Por otro lado, cuando el depósito de hierro hepatocelular es severo, es más preocupante ya que se puede estar frente a una enfermedad primaria que produzca sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis hereditaria. La bibliografía disponible acerca de la seguridad de utilizar un hígado con sobrecarga de hierro para trasplante es muy escasa. En algunos casos raros en que se ha dado este escenario, biopsias post trasplante

subsecuentes encontraron que el hierro había sido fácilmente metabolizado por las células de Kupffer, así como por macrófagos portales.²

Bilis.

La presencia de bilirrubina o bilis puede confundirse con lipofuscina o hierro. Este pigmento es secundario a la colestasis y se caracteriza por gránulos de verdes a café dorados en los hepatocitos perivenulares. Se encuentra asociado frecuentemente con bilis canalicular y formación de estructuras rosetoides de hepatocitos en casos de larga data, lo cual puede ayudar a diferenciar este pigmento de la lipofuscina (ver figura 13C). No representa, por si solo, una contraindicación para realizar un trasplante.²

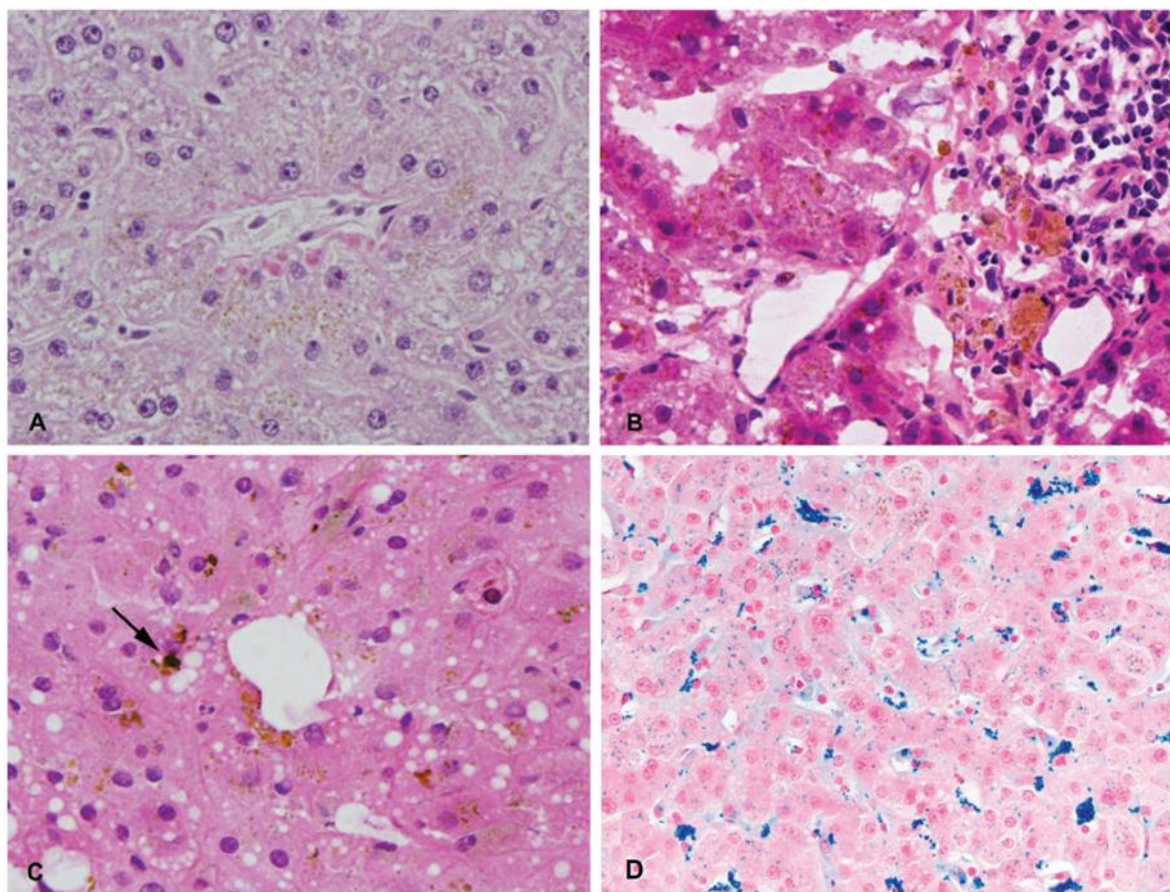


Figura 13. Depósito de pigmentos. **(A)** Lipofuscina: gránulos finos, cafés en hepatocitos alrededor de la vena central. **(B)** Hierro: gránulos cafés, gruesos de ubicación periportal. **(C)** Bilirrubina: gránulos pericentrales café dorado a verde. La presencia de bilis canalicular (*flecha*) ayuda a distinguir la bilirrubina de la lipofuscina. **(D)** Tinción de Azul de Prussia que muestra acumulación leve de hierro en hepatocitos y células de Kupffer. (Imágenes obtenidas y modificadas de: Melin *et al.*, 2013 y Yerian *et al.*, 2015).

Propuesta de protocolo de reporte de biopsias hepáticas por congelación de potenciales donadores (ver Anexo 1).

La valoración de un potencial donador de órganos es un proceso usualmente complicado y retador, en el cual se deben tomar en cuenta gran cantidad de parámetros, incluyendo datos de la historia clínica del paciente, evolución durante su internamiento, circunstancias de su fallecimiento (en caso de donadores cadavéricos) y hallazgos de estudios de laboratorio e imágenes radiológicas, con el fin de determinar si los órganos que podrían obtenerse se encuentran en óptimas condiciones para un trasplante. Por esta razón, es indispensable la formación de equipos de trabajo multidisciplinarios que incluyan médicos cirujanos, médicos de otras especialidades, enfermeras, profesionales de trabajo social, psicología, entre otros, que actúen oportunamente en estas situaciones, en las que el tiempo es determinante.

La cantidad de pacientes con una enfermedad hepática terminal, en quienes solo la opción de un trasplante podría eventualmente prolongar su sobrevivencia, va en aumento. Por esta razón, la decisión de descartar un órgano tiene que ser lo más objetiva y científica posible. Por el contrario, trasplantar un órgano subóptimo a uno de estos pacientes, podría producir resultados inadecuados y hasta la muerte.

En Costa Rica se realizan trasplantes hepáticos en solo tres centros hospitalarios, los cuales no cuentan con un servicio disponible para un estudio por congelación las 24 horas del día, lo cual, de momento, no representa un problema dado que todos los trasplantes que se realizan utilizan donantes cadavéricos que permiten un manejo más flexible del tiempo, sin comprometer los potenciales injertos.

Como se mencionó previamente, los hallazgos en la biopsia por congelación del hígado del donador representan, en algunos centros, la principal razón por la que un injerto es descartado. Esto pone en evidencia la gran responsabilidad que recae sobre los patólogos en este proceso de elegibilidad.

Al igual que muchos lugares del mundo, en Costa Rica no hay un protocolo de reporte establecido para este tipo de biopsias. La importancia de este tipo de herramienta radica, primero, en la estandarización de lo que debe reportarse al valorar estas biopsias, que eventualmente servirá como una fuente de datos uniforme con la cual se pueden realizar investigaciones clínicas, y así obtener resultados ajustados a la población costarricense. Y segundo, le permite al patólogo verificar que no ha omitido ningún detalle importante antes de enviar el reporte.

En este trabajo, basado en la evidencia científica publicada hasta la fecha, se propone un protocolo de reporte que incluya los hallazgos histopatológicos que son relevantes para los grupos de trasplante en la toma de decisiones.

Conclusiones.

La cantidad de pacientes que se incluyen en listas de espera por un trasplante hepático crece continuamente y de manera alarmante en todo el mundo. Esto ha provocado una tendencia al aumento en la utilización de órganos que antes eran considerados inaceptables para realizar un trasplante, y que ahora se usan exitosamente, gracias a un mejor conocimiento de la interacción entre los diferentes factores de riesgo, tanto del donante como del receptor, nuevos y mejores medicamentos inmunomoduladores, así como formas novedosas de conservar los injertos.

Este grupo donadores con criterios extendidos, representan una nueva esperanza para los pacientes que se encuentran en listas de espera. Sin embargo, debido a que son órganos con características que les confieren un mayor riesgo de falla primaria del trasplante, mayores complicaciones post operatorias o en algunos casos menor sobrevida del injerto, deben ser evaluados más estrictamente y utilizados en receptores cuidadosamente seleccionados con el fin de disminuir las potenciales complicaciones.

La biopsia por congelación del hígado del donador es una herramienta fundamental en la valoración pretrasplante, principalmente en injertos de donadores con criterios extendidos. Aunque múltiples grupos de trasplante recomiendan su uso rutinario en este contexto, principalmente para valorar el grado de esteatosis macrovesicular, no siempre se utiliza en la toma de decisiones por parte del cirujano.

Aunque los estudios de imagen y la valoración macroscópica del órgano al momento de la extracción del injerto siguen siendo utilizados frecuentemente por muchos equipos de trasplante, el estudio histopatológico mediante una consulta intraoperatoria sigue siendo el estándar de oro para la identificación y cuantificación de esteatosis en el hígado del donador.

La esteatosis macrovesicular moderada o severa (más de 30% del parénquima) es un factor de riesgo de complicaciones post trasplante. Estudios recientes han mostrado resultados prometedores al utilizar este tipo de injertos siempre y cuando se reduzcan al mínimo otros criterios de riesgo, así como características desfavorables en el paciente receptor. Estas nuevas investigaciones deben verse con optimismo, pero deben corroborarse, idealmente, con estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos.

La esteatosis microvesicular, independientemente del porcentaje encontrado, no representa un factor de riesgo y por lo tanto no es una contraindicación para el trasplante con donadores cadavéricos. Algunos estudios con donadores posteriores a muerte cardiaca sí han identificado a la esteatosis microvesicular como un factor de riesgo.

Otros hallazgos histopatológicos que se han relacionado con aumento en el riesgo de falla del injerto, menor sobrevida y mayores complicaciones postoperatorias, y que pueden contraindicar el trasplante son: fibrosis significativa con formación de septos,

inflamación severa con hepatitis de interfase, necrosis hepatocelular en más del 10% de la muestra y la identificación de una neoplasia maligna.

Los factores preanalíticos como el tipo de muestra, el sitio de toma de la biopsia, el medio de transporte, el contacto con alguna solución salina o algún material absorbente y el propio procesamiento de congelación, pueden introducir artefactos y errores de interpretación de los hallazgos por parte del patólogo, por lo que deben ser controlados estrictamente.

Anexos.

Anexo 1. Protocolo de reporte de biopsias hepáticas por congelación de potenciales donadores.

	CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DR. RAFAEL A. CALDERÓN GUARDIA SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA																		
NÚMERO DE BIOPSIA: _____ FECHA Y HORA DE RECIBIDA LA MUESTRA: _____ DATOS PERSONALES DEL PACIENTE DONADOR. NOMBRE COMPLETO: _____ N° ASEGURADO: _____ EDAD: _____ SEXO: _____ LUGAR DE RESIDENCIA: _____ TIPO DE DONADOR: () CADAVÉRICOS () VIVO																			
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS DEL DONADOR. () HEPATITIS VIRAL () DIABETES MELLITUS TIPO 2 () OBESIDAD () DISLIPIDEMIA () CONSUMO DE ALCOHOL () OTROS: _____ PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA: () NORMALES () ALTERADAS: _____ ESTUDIOS DE IMAGEN (TIPO DE ESTUDIO Y HALLAZGOS SIGNIFICATIVOS): _____ INDICACIÓN DE TOMA DE BIOPSIA: _____																			
PROTOCOLO DE REPORTE DE BIOPSIA POR CONGELACIÓN HEPÁTICA DEL DONADOR																			
HALLAZGOS MACROSCÓPICOS																			
TIPO DE BIOPSIA: () AGUJA GRUESA () CUÑA. MEDIDAS: _____ x _____ cm. COLOR: _____ OBSERVACIONES: _____																			
HALLAZGOS MICROSCÓPICOS																			
ESTEATOSIS MACROVESICULAR () PRESENTE () AUSENTE (< 5%) PORCENTAJE: _____ % () LEVE (5 – 30%) () MODERADA (30 – 60%) () SEVERA (> 60%)	ESTEATOSIS MICROVESICULAR () PRESENTE () AUSENTE PORCENTAJE: _____ %* <i>*No representa una contraindicación. Utilizar con precaución con porcentajes mayores a 70%.</i>																		
NECROSIS HEPATOCELULAR () PRESENTE () AUSENTE PORCENTAJE DE NECROSIS: _____ %* <i>*Más de 10% de necrosis contraindica el trasplante en algunos centros de trasplante.</i>	FIBROSIS () PRESENTE () AUSENTE ESTADIO DE FIBROSIS (Batts & Ludwig): () 0 () 1 () 3 () 2 () 4																		
INFLAMACIÓN () PRESENTE () AUSENTE <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>GRADO (Batts & Ludwig)</th> <th>PORTAL</th> <th>LOBULILLAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	GRADO (Batts & Ludwig)	PORTAL	LOBULILLAR	0			1			2			3			4			OTROS HALLAZGOS / ARTEFACTOS / COMENTARIOS: _____ _____ _____ _____ _____
GRADO (Batts & Ludwig)	PORTAL	LOBULILLAR																	
0																			
1																			
2																			
3																			
4																			

Bibliografía.

1. 1. *Pacientes con trasplante hepático en el Calderón Guardia alcanzan 87 por ciento de sobrevida*. <http://www.presidencia.go.cr/comunicados/2019/04/pacientes-con-trasplante-hepatico-en-el-calderon-guardia-alcanzan-87-por-ciento-de-sobrevida/>. (2019).
2. Melin, C., Miick, R., Young, N. A., Ortiz, J. & Balasubramanian, M. Approach to Intraoperative Consultation for Donor Liver Biopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **137**, 270–274 (2013).
3. Vodkin, I. & Kuo, A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin. Liver Dis.* **21**, 289–301 (2017).
4. Jackson, K. R. *et al.* Temporal trends in utilization and outcomes of steatotic donor livers in the United States. *Am. J. Transplant.* **20**, 855–863 (2020).
5. López Panqueva, R. D. P. Aspectos histopatológicos de la evaluación del donante en trasplante hepático, una aproximación a la consulta intraoperatoria. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* **30**, 485 (2016).
6. Patel, M. S. *et al.* The role of deceased donor liver biopsy: An analysis of 5449 liver transplant recipients. *Clin. Transplant.* **34**, (2020).
7. Liu, Z. *et al.* Systematic Evaluation of the Safety Threshold for Allograft Macrovesicular Steatosis in Cadaveric Liver Transplantation. *Front. Physiol.* **10**, (2019).
8. Goldaracena, N., Cullen, J. M., Kim, D.-S., Ekser, B. & Halazun, K. J. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int. J. Surg.* (2020) doi:10.1016/j.ijssu.2020.05.024.
9. Contreras, A. G. *et al.* Current status of liver transplantation in Latin America. *Int. J. Surg.* (2020) doi:10.1016/j.ijssu.2020.03.039.
10. Feng, S. *et al.* Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am. J. Transplant.* **6**, 783–790 (2006).
11. European Association for the Study of the Liver, . EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* **64**, 433–485 (2016).
12. Oliver, J. B. *et al.* Liver biopsy in assessment of extended criteria donors. *Liver Transplant.* **24**, 182–191 (2018).
13. Cesaretti, M., Addeo, P., Schiavo, L., Anty, R. & Iannelli, A. Assessment of Liver Graft Steatosis: Where Do We Stand? *Liver Transplant.* **25**, 500–509 (2019).
14. Collett, D., Friend, P. J. & Watson, C. J. E. Factors Associated With Short- and Long-term Liver Graft Survival in the United Kingdom. *Transplantation* **101**, 786–792 (2017).

15. Dutkowski, P. *et al.* The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems. *Ann. Surg.* **256**, 861–869 (2012).
16. Flechtenmacher, C., Schirmacher, P. & Schemmer, P. Donor liver histology—a valuable tool in graft selection. *Langenbeck's Arch. Surg.* **400**, 551–557 (2015).
17. Odze, R. & Goldblum, J. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. (Elsevier, 2009).
18. McCormack, L., Dutkowski, P., El-Badry, A. M. & Clavien, P.-A. Liver transplantation using fatty livers: Always feasible? *J. Hepatol.* **54**, 1055–1062 (2011).
19. Mostafa, M., Abdelkader, A., Evans, J. J., Hagen, C. E. & Hartley, C. P. Fatty Liver Disease: A Practical Approach. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **144**, 62–70 (2020).
20. Linares, I., Hamar, M., Selzner, N. & Selzner, M. Steatosis in Liver Transplantation. *Transplantation* **103**, 78–90 (2019).
21. Yerian, L., Cagle, P. & Truong, L. *Atlas of Transplant Pathology*. (College of American Pathologist, 2015).
22. Ferri, F. *et al.* Donor Small-Droplet Macrovesicular Steatosis Affects Liver Transplant Outcome in HCV-Negative Recipients. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, 1–13 (2019).
23. Hamar, M. & Selzner, M. Steatotic donor livers: Where is the risk-benefit maximized? *Liver Transplant.* **23**, S34–S39 (2017).
24. Spitzer, A. L. *et al.* The biopsied donor liver: Incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transplant.* **16**, 874–884 (2010).
25. Chu, M. J. J., Dare, A. J., Phillips, A. R. J. & Bartlett, A. S. J. R. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J. Gastrointest. Surg.* **19**, 1713–1724 (2015).
26. Chavin, K. D. *et al.* Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm. *Clin. Transplant.* n/a-n/a (2013) doi:10.1111/ctr.12211.
27. Jackson, K. R. *et al.* Outcomes after declining a steatotic donor liver for liver transplant candidates in the United States. *Transplantation Publish Ah*, (2019).
28. Andert, A. *et al.* Grade of donor liver microvesicular steatosis does not affect the postoperative outcome after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* **16**, 617–623 (2017).
29. Croome, K. P. *et al.* Does Donor Allograft Microsteatosis Matter? Comparison of Outcomes in Liver Transplantation With a Propensity-Matched Cohort. *Liver Transplant.* **25**, 1533–1540 (2019).
30. NERI, A.-A., DONTAS, I. A., ILIOPOULOS, D. C. & KARATZAS, T. Pathophysiological Changes During Ischemia-reperfusion Injury in Rodent Hepatic Steatosis. *In Vivo*

(*Brooklyn*). **34**, 953–964 (2020).

31. Yersiz, H. *et al.* Assessment of hepatic steatosis by transplant surgeon and expert pathologist: A prospective, double-blind evaluation of 201 donor livers. *Liver Transplant*. **19**, 437–449 (2013).
32. Pittman, M. E. & Yantiss, R. K. Frozen Sections of the Liver. *Surg. Pathol. Clin.* **11**, 453–466 (2018).
33. Riva, G. *et al.* Oil Red O Is a Useful Tool to Assess Donor Liver Steatosis on Frozen Sections During Transplantation. *Transplant. Proc.* **50**, 3539–3543 (2018).
34. Batts, K. P. & Ludwig, J. An Update on Terminology and Reporting. *Am. J. Surg. Pathol.* **19**, 1409–1417 (1995).